



Kardiovaskuläre Folgen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Kohler, M ; Russi, E W ; Bloch, K E

Abstract: Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist eine hochprävalente, schlaf-assoziierte Atmungsstörung, welche mit Hypopnoen/Apnoen, Aufwachreaktionen sowie erhöhter Tagesmüdigkeit einhergeht. Die Effekte des OSAS beinhalten unter anderem auch gefässschädigende Wirkungen, weshalb angenommen wird, dass das OSAS ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen wurde allerdings bisher nur für die arterielle Hypertonie und für die Herzinsuffizienz bewiesen. Die Evidenz dafür, dass das OSAS auch bei der Entstehung des Herzinfarkts oder Schlaganfalls eine Rolle spielt und eine OSAS-Therapie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität reduziert, ist bisher noch limitiert. Die Ergebnisse von mehreren laufenden internationalen Multizenter-Studien, welche den Effekt der OSAS-Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität untersuchen, werden deshalb mit grossem Interesse erwartet. = The obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a highly prevalent sleep related breathing disorder associated with hypopnoea/apnoea, arousals and increased daytime sleepiness. OSAS has been shown to have damaging acute effects on the cardiovascular system and thus has been postulated to represent an independent cardiovascular risk factor. A causal relationship between OSAS and cardiovascular disease has currently only been established for hypertension and heart failure. Evidence that OSAS indeed plays a key role in the pathogenesis of heart attacks and stroke and that therapy of OSAS reduces cardiovascular morbidity and mortality is currently limited. The results of multiple ongoing international multi-centre studies investigating the effects of OSAS therapy on cardiovascular event rate and mortality are thus anxiously awaited.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000014>

Other titles: Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea syndrome

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-28316>

Journal Article

Originally published at:

Kohler, M; Russi, E W; Bloch, K E (2010). Kardiovaskuläre Folgen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. *Praxis*, 99(2):117-122.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a000014>

Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich

M. Kohler, E.W. Russi, K.E. Bloch

Kardiovaskuläre Folgen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome

Zusammenfassung

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist eine hochprävalente, schlafassoziierte Atmungsstörung, welche mit Hypopnoen/Apnoen, Aufwachreaktionen sowie erhöhter Tagesmüdigkeit einhergeht. Die Effekte des OSAS beinhalten unter anderem auch gefässschädigende Wirkungen, weshalb angenommen wird, dass das OSAS ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen wurde allerdings bisher nur für die arterielle Hypertonie und für die Herzinsuffizienz bewiesen. Die Evidenz dafür, dass das OSAS auch bei der Entstehung des Herzinfarkts oder Schlaganfalls eine Rolle spielt und eine OSAS-Therapie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität reduziert, ist bisher noch limitiert. Die Ergebnisse von mehreren laufenden internationalen Multizenter-Studien, welche den Effekt der OSAS-Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität untersuchen, werden deshalb mit grossem Interesse erwartet.

Schlüsselwörter: Schlafapnoe, obstruktive – OSAS – Überdruckbeatmung, kontinuierliche – Erkrankung, kardiovaskuläre – Arrhythmie

Einführung

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist eine hochprävalente, schlafassoziierte Atmungsstörung, welche durch repetitiven Kollaps des Pharynx mit konsekutiven Hypo- oder Apnoen charakterisiert ist und mit Aufwachreaktionen sowie erhöhter Schläfrigkeit am Tag einhergeht. Etwa einer von fünf Erwachsenen hat vermehrte obstruktive Schlafapnoen ohne Symptome (mehr als 5 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde) und einer von 15 hat ein mittelschweres bis schweres symptomatisches OSAS (mehr als 15 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde mit Tagesmüdigkeit) [1,2]. Bei über 85% der Patienten mit einem klinisch signifikanten OSAS wird zurzeit die Erkrankung nicht diagnostiziert, d.h. die bisher diagnostizierten Patienten mit OSAS repräsentieren nur die «Spitze des Eisberges» [3]. Bei Patienten mit arterieller Hypertension oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, zerebralem Schlaganfall oder Vorhofflimmern wird eine deutlich höhere Prävalenz des OSAS von bis zu 50% geschätzt, was auf einen Zusammenhang zwischen OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen hindeutet [4]. Die Evidenz dafür, dass OSAS tatsächlich ein wichtiger unabhängiger Faktor in der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen darstellt, ist bisher noch limitiert. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass viele Patienten mit

OSAS auch unter einer Adipositas leiden und eine Differenzierung der Effekte der beiden Erkrankungen auf das kardiovaskuläre System schwierig macht. Zudem leiden Patienten mit OSAS häufig an Komorbiditäten wie z.B. Diabetes mellitus und Dyslipidämie, welche bekanntlich bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen und somit den Effekt von OSAS maskieren. Um eine Kausalität zwischen OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen zu beweisen, bedarf es deshalb randomisierter und kontrollierter Interventionsstudien. Solche Studien sind zeitlich und finanziell sehr aufwendig und beweisen allenfalls eine Reduktion von fatalen und nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignissen durch die OSAS-Therapie wie z.B. durch *continuous positive airway pressure* (CPAP). Zurzeit sind solche Daten aber noch nicht verfügbar. Die Ergebnisse von mehreren laufenden internationalen Multizenter-Studien, welche den Effekt von CPAP auf kardiovaskuläre Ereignisse untersuchen, werden deshalb mit grossem Interesse erwartet. Im Folgenden wird die derzeit vorliegende Evidenz für einen Effekt des OSAS auf das kardiovaskuläre System zusammengefasst.

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

CPAP kontinuierliche Überdruckbeatmung (continuous positive airway pressure)

OSA obstruktive Schlafapnoe

OSAS obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Mechanismen der vaskulären Schädigung bei OSAS

Grundsätzlich hat das OSAS drei unmittelbare pathophysiologische Effekte, welche zu einer Schädigung des vaskulären Systems führen können:

1. Obstruktive Apnoen sind mit Aufwachreaktionen und Schlaffragmentierung verbunden, welche zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und akuten repetitiven Blutdruckanstiegen von bis zu 60 mmHg führen können (Abb. 1). Die bei jeder Apnoe auftretenden Blutdruckanstiege führen in den Gefäßen zu vermehrten Scherkräften (Shear-Stress) und zur Endotheldysfunktion [5]. Andererseits führt die Schlaffragmentierung und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems auch zu einer erhöhten Insulinresistenz (Abb. 2) [6].
2. Im Rahmen von Hypopnoen und Apnoen kommt es zu einem intermittierenden Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung. Sie führt zur vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen, erhöhtem oxidativem Stress und systemischer Inflammation, was wiederum mit der Endothelfunktion interferiert [7]. Zudem hat die intermittierende Hypoxie im Tiermodell eine blutdrucksteigernde Wirkung und führt ebenfalls zur Insulinresistenz (Abb. 2) [8].
3. Bei einer obstruktiven Apnoe wird beim frustrierten Versuch, gegen die verschlossenen oberen Atemwege einzuatmen, ein negativer intrapleurale Druck von bis zu -65 mmHg aufgebaut. Diese extremen intrapleuralen Druckschwankungen führen zu Scherkräften und erhöhten transmuralen Drücken über den Gefäßwänden und dem Herzen [9]. Die beschriebenen gefäßschädigenden Mechanismen bei OSAS sind in Abbildung 2 zusammengefasst. Es ist zu beachten, dass leichtere Formen von OSA, welche nicht mit ausgeprägten Sauerstoff-Desaturationen einhergehen, ebenfalls mit

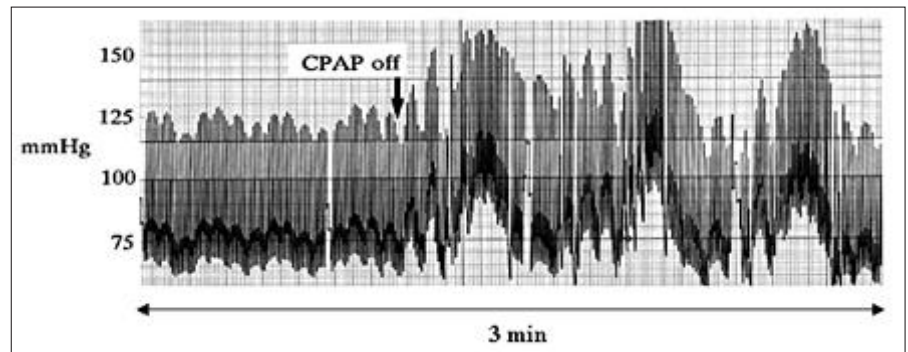


Abb. 1: Arterieller nächtlicher Blutdruck bei OSAS.

Arterieller Blutdruck-Verlauf über 3 Minuten gemessen mit einer Finapres-Maschine bei einem Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom. Unter Behandlung mit CPAP zeigen sich praktisch keine Blutdruckschwankungen, währenddessen nach Abschalten des CPAP-Gerätes deutliche repetitive Blutdruckanstiege zu sehen sind. Diese Blutdruckanstiege treten typischerweise am Ende jeder obstruktiven Apnoe auf. (Die Abbildung wurde freundlicherweise von Prof. J.R. Stradling, Oxford Centre for Respiratory Medicine, UK, zur Verfügung gestellt).

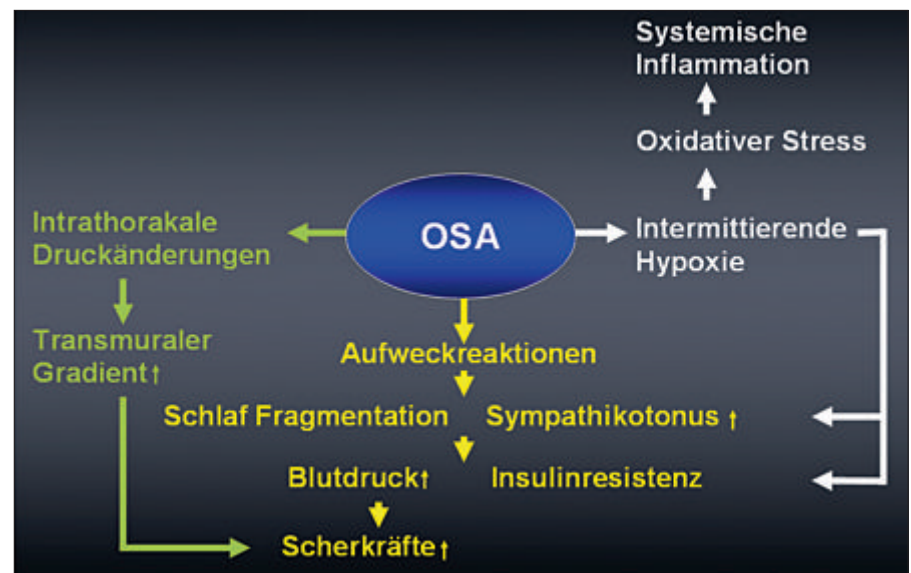


Abb. 2: Mechanismen der Gefäßschädigung bei OSAS.

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom führt über drei akute Effekte zu einer Gefäßschädigung bzw. Endotheldysfunktion: 1) Aufwachreaktionen (arousals); 2) Intermittierende Hypoxie und 3) Intrathorakale Druckschwankungen.

Aufwachreaktionen verbunden sein können und zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führen.

OSAS und arterielle Hypertonie

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei OSAS ist mit einer

vermehrten, vor allem nächtlichen, Ausschüttung von Katecholaminen verbunden, was eine chronische Blutdrucksteigerung zur Folge hat [10]. Etwa 50% aller Patienten mit OSAS weisen eine arterielle Hypertonie auf und rund 30% aller Patienten mit arterieller Hypertonie haben gehäufte OSA [11,12]. Insbesondere bei Patienten mit fehlendem nächtlichen Blutdruckabfall («nondippers»)

findet man in bis zu 80% gehäufte OSA. Bei diesen Patienten ist eine ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung der CPAP-Therapie zu erwarten [13]. In mehreren randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine Therapie des OSAS mit CPAP zu einer Senkung des Blutdrucks führt, was wiederum einen kausalen Zusammenhang zwischen OSAS und arterieller Hypertonie nahelegt [10]. Der Effekt von CPAP auf den Blutdruck scheint zudem umso ausgeprägter zu sein, je höher der Ausgangs-Blutdruck des Patienten ist, und wenn die verordnete CPAP-Therapie ausreichend gebraucht wird (>4 Stunden/Nacht). Das Ausmass der Blutdrucksenkung mit CPAP-Therapie beträgt bis zu 10 mmHg [14]. Gemäss einer kürzlich erschienenen Metaanalyse ist aber bei den meisten Patienten die durchschnittliche Senkung des Blutdrucks mit 2 mmHg deutlich bescheidener [15].

OSAS und Herzinsuffizienz

Mehrere der oben beschriebenen akuten Effekte des OSAS können zur linksventrikulären Strukturveränderung und Dysfunktion beitragen: 1) Akute und chronische Blutdrucksteigerungen; 2) Erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems; 3) Intermittierende repetitive Erhöhungen des linksventrikulären transmuralen Druckes und dadurch erhöhter linksventrikulärer Afterload; 4) Intermittierende Hypoxie und sekundäre Erhöhung des rechtsventrikulären Afterloads. Die Prävalenz des OSAS bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird zwischen 11% und 37% angegeben und liegt deutlich höher als bei einer alterskorrigierten Durchschnittsbevölkerung [16,17]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 24 herzinsuffizienten OSA-Patienten (mittlere linksventrikuläre Auswurf-fraktion 27%) verbesserte eine 30-tägige Therapie mit CPAP die Auswurf-fraktion um absolut 9% [18]. In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie mit 55 OSA-Patienten (mittlere linksventrikuläre

Key messages

- Die Prävalenz des klinisch relevanten obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms beträgt bei Erwachsenen zwischen 5–7%. Eine Häufung von asymptomatischen obstruktiven Schlafapnoen findet sich in bis zu 25% der Bevölkerung.
- Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom hat akute, potentiell schädigende Wirkungen auf das kardiovaskuläre System.
- Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom kann zu einer arteriellen Hypertonie und zur Herzinsuffizienz führen, eine Therapie des Schlafapnoe-Syndroms hat eine positive Wirkung auf den Blutdruck und die Herzinsuffizienz.
- Ob eine OSAS-Therapie die Morbidität und Mortalität für Herzinfarkte und Schlaganfälle reduziert, ist zurzeit noch nicht erwiesen und bedarf weiterer Untersuchungen.

Lernfragen

1. Die Prävalenz eines klinisch relevanten obstruktiven Schlafapnoesyndroms beträgt bei Erwachsenen:
 - a) 0.1%
 - b) 1%
 - c) 5–7%
 - d) 25%
2. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom hat folgende akute Effekte, ausser:
 - a) Erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems
 - b) Intermittierende repetitive Hypoxie
 - c) Repetitive intrapleurale Druckschwankungen bis –65 mmHg
 - d) Pulmonale Vasodilatation
3. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom kann zu folgenden Erkrankungen führen, ausser:
 - a) Arterielle Hypertonie
 - b) Aortenstenose
 - c) Herzinsuffizienz
 - d) AV-Block

Auswurf-fraktion 36%) war eine 3-monatige CPAP-Therapie mit einem Anstieg der Auswurf-fraktion von absolut 5% verbunden [19]. Im Gegensatz zu diesen positiven Daten konnte in einer dritten randomisierten, kontrollierten Cross-over-Studie mit 26 OSA Patienten (mittlere linksventrikuläre Auswurf-fraktion 29%) kein signifikanter Effekt der CPAP-Behandlung auf die Auswurf-fraktion festgestellt werden [20]. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien lassen sich zumindest teilweise durch Unterschiede hinsichtlich der Patienten-

charakteristika und Studien-Methodik (z.B. unterschiedliche Studiendauer, paralleles vs. Cross-over-Studiendesign) erklären. Eine kürzlich publizierte Observationsstudie zeigte zudem einen Trend zu einer tieferen Mortalität bei mit CPAP behandelten herzinsuffizienten OSA-Patienten verglichen mit der unbehandelten Kontrollgruppe [21]. Ob eine CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und Herzinsuffizienz tatsächlich zu einer Reduktion der Mortalität führt, muss in grösseren randomisierten Interventionsstudien bestätigt werden.

OSAS und Arrhythmien

Nächtliche Arrhythmien treten bei bis zu 50% aller Patienten mit OSAS auf. Die am häufigsten festgestellten Arrhythmien sind intermittierende ventrikuläre Tachykardien, Sinusstillstände, höhergradige AV-Blockierungen und gehäufte ventrikuläre Extrasystolen [22]. Prolongierte Apnoen und die begleitende Hypoxie führen zu einer Aktivierung des Tauchreflexes, welcher eine erhöhte kardiale Vagus-Aktivität zur Folge hat, bei gleichzeitiger Aktivierung des sympathischen Nervensystems der peripheren Gefäße. Dies führt bei den meisten Patienten mit OSAS zu einer vorübergehenden Bradykardie, in einigen Fällen aber auch zu AV-Blockierungen und Asystolien. Entsprechend konnte in einer Studie bei 68% aller Patienten mit einem AV-Block ein OSAS festgestellt werden [23].

Obwohl die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, die intermittierende Hypoxie, und transmurale Druckänderungen bei OSAS sich grundsätzlich als Mechanismen bei der Entstehung von Vorhofflimmern anbieten, fehlt aber weitgehend die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang. In einer retrospektiven Kohortenstudie, bei welcher sich mehr als 3500 Personen einer Schlafuntersuchung unterzogen haben, waren nächtliche Sauerstoffabfälle und Adipositas unabhängige Risikofaktoren für Vorhofflimmern. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die intermittierende Hypoxie im Rahmen von OSAS eine Rolle bei der Entstehung von Vorhofflimmern spielen könnte [24].

Ähnlich wie bei Vorhofflimmern beruht die Evidenz bezüglich eines Zusammenhanges zwischen ventrikulären Tachykardien bzw. Extraschlägen und OSAS auf Ergebnissen von Beobachtungsstudien. Ventrikulären Tachykardien und vor allem ventrikuläre Extraschläge werden bei bis zu 66% aller Patienten mit OSAS gefunden, was deutlich höher ist als bei Personen ohne OSAS [22].

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde der Effekt einer

1-monatigen Therapie mit CPAP auf Arrhythmien bei 83 Patienten mit OSAS mittels 24-Stunden-EKG untersucht [25]. In dieser Studie fand sich bis auf eine Abnahme der Herzfrequenz (von 83.0/min auf 79.7/min) keine positive Wirkung von CPAP auf kardiale Arrhythmien. Allerdings muss erwähnt werden, dass die Prävalenz von Arrhythmien wie Sinuspausen (42%), Bradykardien (12%) und ventrikuläre Tachykardien (5%) bei dieser Studienpopulation relativ gering war. Um einen kausalen Zusammenhang zwischen Arrhythmien und OSAS zu beweisen, bedarf es weiterer randomisierter, kontrollierter CPAP-Interventionsstudien, welche auf Patienten mit OSAS und Herzrhythmusstörungen fokussiert sind.

OSAS und kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Erkrankung

Die zurzeit bestehende Evidenz, dass OSAS eine Rolle bei der Pathogenese von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen spielt, stammt von prospektiv angelegten epidemiologischen Studien [26,27]. In einer spanischen Kohortenstudie wurden 264 gesunde Männer, 377 Schnarcher ohne OSA, 403 Patienten mit mildem bis mittelschwerem unbehandeltem OSAS, 235 Patienten mit schwerem, unbehandeltem OSAS und 372 Patienten mit behandeltem OSAS über eine mittlere Beobachtungszeit von 10 Jahren nachverfolgt [26]. Die Inzidenz von sowohl fatalen wie auch nicht-fatalen kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen war signifikant höher in der Gruppe der nicht behandelten Patienten mit schwerem OSAS im Vergleich zu behandelten Patienten mit schwerem OSAS, Patienten mit leicht bis mittelschwerem OSAS, Schnarchern und gesunden Kontrollpersonen. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle korrigiert für Alter, Blutdruck, Diabetes, Rauchen und Lipidstatus betrug für das schwere unbehandelte OSAS 2.87 (Konfidenzintervall 1.17–7.51) [26]. In einer

weiteren Kohortenstudie aus Deutschland war nicht nur das schwere, sondern auch das leichte bis mittelschwere, unbehandelte OSAS mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Ereignissen verbunden [27]. In einer prospektiven, nicht randomisierten, 18-monatigen CPAP-Behandlungsstudie bei 51 Patienten mit OSAS nach Schlaganfall traten bei mit CPAP behandelten Patienten signifikant weniger vaskuläre Ereignisse auf (7%) als bei unbehandelten Patienten (36%) [28]. Diese Ergebnisse liessen sich in einer randomisierten, kontrollierten CPAP-Interventionsstudie bei 30 vergleichbaren Patienten nicht reproduzieren [29]. Allerdings war in dieser Studie der durchschnittliche tägliche Gebrauch der CPAP-Therapie mit 1.4 Stunden eindeutig ungenügend, und die Aussagekraft der negativen Resultate ist bei der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten beschränkt.

Somit besteht bisher noch keine Evidenz von randomisierten, kontrollierten Studien, dass sich eine Therapie von OSAS mit CPAP günstig auf harte Endpunkte wie kardiovaskuläre bzw. zerebrovaskuläre Ereignisse und die damit assoziierte Mortalität auswirkt.

Abstract

The obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a highly prevalent sleep related breathing disorder associated with hypopnoea/apnoea, arousals and increased daytime sleepiness. OSAS has been shown to have damaging acute effects on the cardiovascular system and thus has been postulated to represent an independent cardiovascular risk factor. A causal relationship between OSAS and cardiovascular disease has currently only been established for hypertension and heart failure. Evidence that OSAS indeed plays a key role in the pathogenesis of heart attacks and stroke and that therapy of OSAS reduces cardiovascular morbidity and mortality is currently

limited. The results of multiple ongoing international multi-centre studies investigating the effects of OSAS therapy on cardiovascular event rate and mortality are thus anxiously awaited.

Key words: obstructive sleep apnoea – continuous positive airway pressure – cardiovascular disease – hypertension – arrhythmia

Résumé

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est associé à des hypopnées/apnées pendant le sommeil, qui créent des réveils ainsi qu'une somnolence diurne augmentée. Le SAOS produit des effets nuisibles vasculaires et SAOS est donc considéré un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Un rapport causal entre le SAOS et des maladies cardiovasculaires n'est établi à ce jour que pour l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Les preuves que le SAOS augmente le risque d'un infarctus cardiaque ou cérébral et qu'un traitement du SAOS réduit la morbidité et la mortalité cardiovasculaires sont encore limitées. On attend avec d'intérêt, les résultats des études multicentres internationales qui examinent les effets du traitement du SAOS par rapport aux événements cardiovasculaires et à la mortalité.

Mots-clés: syndrome des apnées obstructives du sommeil – pression positive continue – maladies cardiovasculaires – hypertension – arythmies

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Malcolm Kohler
Klinik für Pneumologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich

Malcolm.Kohler@usz.ch

Bibliographie

1. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
3. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-706.
4. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 9-12.
5. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJO, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 984-988.
6. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61: 945-950.
7. Gozal D, Kheirandish-Goza L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 369-375.
8. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodelling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 227-235.
9. Peters J, Kindred MK, Robotham JL. Transient analysis of cardiopulmonary interactions: I: diastolic events. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1506-1517.
10. Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32: 1488-1496.
11. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 353-357.
12. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005-1008.
13. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858-1862.
14. Becker C, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan C. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on BP in patients with obstructive sleep apnoea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
15. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757-764.
16. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
17. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
18. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241.
19. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-366.
20. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 1221-1227.
21. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
22. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-494.

23. Koehler U, Fus E, Grimm W, et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 11: 434-439.
24. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571.
25. Craig S, Pepperell JC, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res* 2009; 18: 329–336.
26. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
27. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274-1280.
28. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123-2129.
29. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1143-1149.